



TITLE:

細胞の分裂軸を制御するPCTK1-KAP0-myosin Xシグナル伝達経路の 解明(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

岩野, さやか

CITATION:

岩野, さやか. 細胞の分裂軸を制御するPCTK1-KAP0-myosin Xシグナル伝達経路の解明. 京都大学, 2015, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19151>

RIGHT:

許諾条件により本文は2015/12/31に公開

(続紙 1)

京都大学	博士（生命科学）	氏名	岩野 さやか
論文題目	細胞の分裂軸を制御する PCTK1-KAP0-myosin X シグナル伝達経路の解明		
(論文内容の要旨)			
<p>インテグリン依存的な細胞-細胞外基質間接着は、細胞の分裂軸方向を決める要素の一つである。しかし、インテグリンと分裂軸の向きを結びつけるシグナル伝達経路は不明である。本研究は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)ファミリーの一つであるPCTAIRE-1キナーゼ(PCTK1)が、分裂軸制御に重要な役割を果たしていることを明らかにした。HeLa細胞においてPCTK1をsiRNAでノックダウンすると、細胞外基質に対する分裂軸が異常になった。この分裂軸の異常は、siRNA耐性の野生型PCTK1ではレスキューされるが、キナーゼ不能型PCTK1ではレスキューされなかったことから、PCTK1はキナーゼ活性依存的に分裂軸を制御していることを示した。次に、リン酸化プロテオーム解析とsiRNAスクリーニングによってPCTK1の基質を探索した結果、PCTK1はPKAの調節サブユニットであるKAP0のSer83をリン酸化することで分裂軸を制御していることが分かった。また、Ser83のリン酸化は、分裂期に上昇することを示した。さらに、Ser83のリン酸化はKAP0の二量体形成能やPKA触媒サブユニットとの結合能に影響しなかったが、分裂軸制御因子の1つとして知られるmyosin Xとの結合に必要であることを明らかにした。KAP0はmyosin XのFERMドメインと結合し、myosin X-FERMとβ1 integrinとの結合を促進した。さらに、このmyosin X-FERMとβ1 integrinの結合が分裂軸の制御に必須であることを示した。以上よりPCTK1-KAP0-myosin X- β1 integrinが機能的モジュールとして細胞外基質とアクチン細胞骨格を結びつけ、細胞外基質依存的に分裂軸を制御していることが明らかとなった。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

PCTK1はCDKファミリーに属するキナーゼとして20年以上前に同定されたが、その機能は長い間不明であった。申請者の所属する研究室では、以前に分裂軸制御因子のスクリーニングを行い、新規制御因子の候補としてPCTK1を同定した。本論文は、この先行研究に基づき、PCTK1による細胞分裂軸の制御機構を明らかにしたものである。

まず、PCTK1がキナーゼ活性依存的に分裂軸を制御することを確認し、次にその基質の探索を試みた。リン酸化プロテオーム解析とsiRNAスクリーニングの結果、PCTK1はPKAの調節サブユニットKAP0のSer83をリン酸化すること、また、このリン酸化は分裂期で上昇し、かつ分裂軸制御に必要であることを示した。更に、KAP0はSer83のリン酸化依存的にmyosin XのFERMドメインと結合し、この結合は、分裂期で見られるアクチン骨格構造体であるリトラクションファイバーへmyosin Xの局在に必要であることを明らかにした。また、KAP0はmyosin Xと $\beta 1$ integrinの結合を促進することを示し、かつ、分裂軸の制御にはmyosin Xと $\beta 1$ integrinの結合が必要であることを明らかにした。これらのことは、PCTK1によるKAP0のリン酸化は、分裂期においてmyosin Xと $\beta 1$ integrinの結合を促進することで、リトラクションファイバーを細胞外基質に繋ぎ止める役割を果たすことを示唆している。

本論文は、PCTK1の細胞分裂期における機能を初めて明らかにし、 $\beta 1$ integrin依存的な分裂軸の制御がPCTK1によるKAP0のリン酸化を通して行われることを提唱したものである。細胞生物学の発展に寄与する重要な論文であるため、本論文を博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。

平成27年1月23日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日